

CIRCADIANE PERIODIK DER NEBENNIERENMARK-
UND NEBENNIEREN- RINDENHORMONE
BEIM MENSCHEN MIT UND OHNE ZEITGEBER

Jürgen Kriebel

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0085

Aus dem Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie

Direktor: Prof. Dr. J. Aschoff

CIRCADIANE PERIODIK DER NEBENNIERENMARK- UND NEBENNIEREN-
RINDENHORMONE BEIM MENSCHEN MIT UND OHNE ZEITGEBER

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Kriebel

aus

Schwendi

München 1971



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. J. Aschoff
Coreferent: Prof. Dr. med. G. Kramer
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1971

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
Versuchsperson, Versuchsdauer	3
Hormonanalysen	3
Versuchsabschnitte	3
Isolationsraum	4
Behandlung der Messwerte	5
3. Ergebnisse	6
a) Aktivität	6
Phasenverschiebung	6
Aktivitätsende, Aktivitätsbeginn	7
Streuung der Periodenanteile	7
Stabilisierung der Periodenfolge	8
b) vegetative Periodik	8
externe Desynchronisation	8
Nachweis echter Autonomie	8
Temperatur	9
interne Synchronisation	10
Akrophasen	10
Vergleich Synchronisation-Isolation	11
Phasenbeziehungen	12
Circadianperiodischer Verlauf	12
Vorverlagerung der Extrema	12
Phasenwinkeldifferenzen	12
c) Einfluss sozialer Reize	13
Einfluss der Umweltstimuli	14
Synchroner und asynchroner Verlauf	14
Maskierung der Maxima	14
'Party-Effekt'	15
Stressnachweis	15
Milieuveränderungen	15
Mittlere Ausscheidungen	15
Einschwing-, Resynchronisationsphase	16

4. Diskussion	17
Circadianperiodik	17
Katecholamine und Nebennierenmarkaktivität	18
Steroide und Nebennierenrindenaktivität	18
Circadianperiodik der Katecholamine in der Literatur	19
Vergleichbarkeit von Hormonanalysen	21
Exogene Modifikation	22
A:NA-Quotient	22
Circadianperiodik der Steroide in der Literatur	23
Umweltreize und Steroid- und Katecholaminausscheidung	24
Ausschluss von 'anticipation stress'	25
Gruppen- und multioscillatorische Hypothese	26
5. Zusammenfassung	27
6. Abbildungen	29
7. Literatur	45

1. Einleitung

Die Entwicklung der circadianen Periodik in der Evolution repräsentiert eine der Anpassungen der Organismen an die Zeitstruktur der Umwelt (1, 9, 12). Periodische biologische Prozesse und deren Zuordnung zur Periodik der Umwelt sind so ein Grundelement des Lebendigen geworden. Sie dienen ausserdem der Ökonomie und zeitlichen Ordnung der Funktionszusammenhänge im Innern (1, 5, 16). An deren -Regelung ebenso wie an der Verarbeitung der Aussenreize, die auf sie einwirken, sind nervöse und endokrine Systeme beteiligt.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Cannon (22) und Selye (68, 69) war die Bedeutung der Nebenniere bei der Adaptation (32) des Organismus an die verschiedensten Anforderungen der Umwelt häufig Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Dabei wurden entweder die hypophysär-adrenokortikalen Regulationsmechanismen oder die Funktion des sympathischen Nervensystems oder des Nebennierenmarks mit seiner 'Mittlerrolle' (72) zwischen vegetativem Nerven- und endokrinem System berücksichtigt. Über die gleichzeitigen Wirkungen sozialer Reize auf Mark- und Rindenhormone ist dagegen noch wenig bekannt (11, 49, 50).

Im folgenden sollen die circadiane Periodik und die Phasenbeziehungen zwischen den Abbauprodukten der Nebennierenrinden- und Nebennierenmarkhormone im Urin während eines 37-tägigen Experiments bei sozialer Synchronisation und

bei Isolation untersucht werden. Für die Aktivität des Nebennierenmarks und des sympathischen Nervensystems werden dabei die Katecholamine Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA), für die der Nebennierenrinde die 17-Hydroxykortikosteroide (17-OHCS) und 17-Ketosteroide (17-KS) als repräsentativ angesehen.

An Hand der Ausscheidungsraten dieser Urinvariablen soll deren Verwendbarkeit als Stress-Indikatoren während der Milieuveränderungen der einzelnen Versuchsabschnitte überprüft werden. Ausserdem werden Messungen der Aktivitätszeit (α) und der Ruhezeit (ρ) (aus denen sich die Periode T ergibt) sowie der Sublingual-Temperatur ausgewertet.

2. Material und Methoden

Bei einer jungen gesunden, männlichen Versuchsperson wurde während des 37-tägigen Experiments der Harn durchschnittlich 4,3 mal je Versuchstag gesammelt, die Sublingual-Temperatur durchschnittlich 7,3 mal gemessen. Die Bestimmung der Katecholamine erfolgte auf einem Autoanalyzer nach der Methode von Robinson und Watts ⁽⁶⁷⁾, die der 17-OHCS nach einer Methode von Peterson et al. ⁽⁶¹⁾, die der 17-KS nach Peterson und Pierce ⁽⁶²⁾.

Die gesamte Versuchszeit gliederte sich in 3 Abschnitte:

1. Eine 7-tägige Vorperiode unter normalen Bedingungen, in der die Versuchsperson sozial synchronisiert lebte, durchschnittlich um 0900 Uhr aufstand, um 0100 Uhr zu Bett ging und tagsüber im Laboratorium arbeitete. Eine strenge Diät wurde nicht eingehalten. Lediglich Nahrungs- und Genussmittel, die die Urinalanalysen beeinflussen konnten, wie Bananen ⁽²³⁾, vanillehaltige Speisen, Alkohol (mit Ausnahme einer Party) und Nikotin ⁽⁷⁶⁾ wurden gemieden. Die Versuchsperson war Nichtraucher, trank aber 3 bis 5 Tassen Kaffee ^(51, 56) pro Tag, meist mit den Mahlzeiten. Stärkere körperliche Anstrengungen ⁽⁴⁸⁾ unterblieben ebenfalls. Insgesamt wurde Wert darauf gelegt, die Versuchssituation möglichst wenig von der alltäglichen Lebensweise abweichen zu lassen.

2. Eine 17-tägige Isolationsperiode während der die Versuchsperson in einem ca. 20 m² grossen fensterlosen Schlaf-Wohnraum allein unter weitgehendem Ausschluss aller Zeitgeber (2, 3, 14, 18, 82) lebte. Frischluftzufuhr und Temperaturregulation erfolgten über eine Lüftungsanlage in der Decke. Der Raum wurde durch mehrere 60 und 80 Watt Glühbirnen beleuchtet. Die Zeitpunkte der Miktionen, der Temperaturmessungen sowie das Aufstehen und das Zubettgehen wurden über einen Mehrkanalschreiber aufgezeichnet. Beim Zubettgehen wurde die Beleuchtung ausgeschaltet. Lebensmittel gelangten in randomisierten Abständen über eine Schleuse zur Versuchsperson, auf die gleiche Weise gelangten die Urine aus einem Tiefkühlfach, das von Seiten der Versuchsperson und von aussen erreichbar war, ins Laboratorium. Kontakte zur Aussenwelt waren nur brieflich möglich.
3. Eine 13-tägige, sich direkt anschliessende Nachperiode, wieder unter normalen Lebensbedingungen wie unter 1. geschildert.

Das Fehlen von Zeitgebern während der Isolation schloss äquidistante Messungen aus. Um die Ergebnisse aller Versuchsabschnitte besser vergleichbar zu machen, wurde deshalb auch während der Synchronisation der Urin in spontan gewählten (nicht äquidistanten) Intervallen gesammelt. Das Volumen wurde von der Versuchsperson gemessen und jeweils

50 ml für die Analyse der Katecholamine und Steroide in Plastikflaschen bei ca. -20° zu späterer Analyse eingefroren. Um bei der Auswertung der Daten den 24-Std-Tag in Synchronisation mit dem etwa 26 stündigen Tag in Isolation vergleichen zu können, wurde die Einteilung in Stunden fallengelassen und Winkelgrade als Zeitmass gewählt. Eine volle Periode von Aktivitätsbeginn zu Aktivitätsbeginn gemessen beträgt dabei 360° ; 0° entspricht dem Beginn der Aktivität, 360° dem Ende der Ruhezeit. Nach dieser Einteilung können die Messwerte für die aufeinanderfolgenden circadianen Perioden in Synchronisation und Isolation auf die gleiche Skala bezogen und direkt verglichen werden. Zur graphischen Darstellung wurden bei Mittelung über mehrere Perioden die Daten weiterhin in Klassen von 30° bzw. 60° beginnend bei 0° , eingeteilt (30° -Klassen bei der Temperatur, 60° -Klassen bei den Urinwerten). Die einzelnen Urinwerte wurden nicht zum Zeitpunkt der Miktion, sondern in der Mitte des Intervalls zwischen dieser und der vorhergehenden Miktion eingezeichnet. In jeder 30° - bzw. 60° -Klasse wurden aus den Einzelwerten der Mittelwert und die Standardabweichung gebildet.

Da aufeinanderfolgende Messwerte unter diesen Versuchsbedingungen nicht voneinander unabhängig sind, haben die angegebenen Standardabweichungen nur deskriptiven Charakter.

3. Ergebnisse

a) Aktivität

Abb. 1 zeigt in einem Balken-Diagramm der Aktivitätsperiodik den Verlauf des Gesamtversuchs. Aufeinanderfolgende Perioden sind zeitgerecht untereinander dargestellt. Jeder Balken repräsentiert eine Periode, der ausgesparte Teil die Aktivitätszeit, der ausgefüllte die Ruhezeit. Auf der Abszisse ist die Tageszeit in Stunden, auf der Ordinate die Versuchszeit in Tagen dargestellt. Die waagerechten Linien markieren Beginn und Ende der Isolation. Die durchschnittliche Periodendauer, gemessen zwischen aufeinanderfolgenden Aktivitäts-Anfängen, beträgt in der Vorperiode $24,0 \pm 0,7$, in Isolation $26,1 \pm 0,3$ Std, in der Nachperiode $24,0 \pm 0,5$ Std. Die Streuung ist in Isolation kleiner als bei Synchronisation. Gleich nach Isolationsbeginn ist die Periodik etwas unstabil, auf zwei besonders kurze Perioden folgen zwei besonders lange. Nach diesem Einschwingvorgang entwickelt sich eine autonome Periodik mit relativ konstanter Verschiebung von ca. 2 Std pro Versuchstag gegen die Ortszeit. Nur dieser stationäre Zustand wurde zunächst bei der weiteren Auswertung berücksichtigt. Bei der Nachperiode wurden die ersten Tage ebenfalls nicht berücksichtigt, um die Resynchronisationsvorgänge nicht in die Mittelungen mit einzubeziehen.

Abb. 2 gibt einen weiteren Überblick über den Gesamtversuch, wobei die beiden vertikalen Linien Isolationsbeginn bzw. Isolationsende markieren. Im einzelnen ist von oben nach

unten die Dauer jeder einzelnen Periode (τ) in Stunden dargestellt, berechnet von Aktivitätsbeginn zu Aktivitätsbeginn (τ_{AB} , ausgezogene Linie) bzw. von Aktivitätsende zu Aktivitätsende (τ_{AE} , gestrichelte Linie). Es folgen Aktivitätszeit (α), gemessen vom Aufstehen bis zum Zubettgehen, Ruhezeit (ρ), gemessen vom Zubettgehen bis zum Aufstehen und das Verhältnis von Aktivitätszeit zu Ruhezeit ($\alpha : \rho$). Als $\rho_{\text{nachf.}}$ ist die auf eine Aktivitätszeit folgende und als $\rho_{\text{vorh.}}$ die einer Aktivitätszeit vorhergehende Ruhezeit bezeichnet (14). Analog zu Abb. 1 sind die Tag-zu-Tag-Veränderungen bei Beginn der Isolation und in der Resynchronisationsphase am grössten, im stationären Zustand in Isolation beachtenswerterweise am kleinsten.

Sowohl in Abb. 1 wie in Abb. 2 ist zu erkennen, dass insbesondere τ_{AB} während der Isolation nicht beliebig streut, sondern annähernd periodisch um die 26-Std-Linie schwingt. Dies könnte durch von der Versuchsperson nicht bewusst wahrgenommene akustische Aussenreize induziert sein und als Wirkung eines schwachen Zeitgebers im Sinne relativer Koordination nach E. von Holst gedeutet werden (16, 46).

Abb. 3 zeigt zusammenfassend die Mittelwerte und Standardabweichungen der Variablen für die aufeinanderfolgenden Versuchsphasen. In Übereinstimmung mit bisherigen Isolationsexperimenten (66) ist die Streuung bei τ_{AB} kleiner als bei τ_{AE} . Die Standardabweichung von τ wiederum ist verglichen

mit der von α und ρ relativ klein. Betrachtet man die Standardabweichung als Mass der Stabilität, liegt nahe, dass sich die Periodenanteile komplementär ergänzen und die Periode die zu stabilisierende Grösse darstellt (66, 77, 78).

Abb. 4 demonstriert ergänzend die Beziehungen zwischen α , ρ und τ bei Isolation und Synchronisation. α und τ sind erwartungsgemäss positiv, α und nachfolgendes ρ negativ miteinander korreliert. Diese negative Korrelation von α und ρ spricht ebenfalls für den obengenannten Stabilisierungsmechanismus. Deswegen lassen sich, wie die beiden untersten Diagramme in Abb. 4 zeigen, für das $\alpha:\rho$ -Verhältnis weder bei Synchronisation, noch bei Isolation klare Beziehungen zu τ aufzeigen (15, 18, 79, 82).

b) Vegetative Periodik

Die Periodik der vegetativen Funktionen zeigte weder ein ortszeitsynchrones Persistieren, noch eine andere, von der Aktivitäts-Periodik abweichende Frequenz. Eine externe Desynchronisation wird durch die Tatsache bestätigt, dass sich alle Variablen, wie die Aktivitätsperiodik, um mehr als 24 Std -es sind insgesamt nahezu 32 Std- gegen die Ortszeit verschieben. Es handelt sich also wieder um wirklich freilaufende Perioden (82).

Abb. 5 zeigt zunächst in einer Treppenpolygon-Darstellung den Verlauf der einzelnen Urin-Variablen in Absolutwerten

in Relation zur Aktivitäts-Periodik. Die kontinuierliche Phasenverschiebung gegen die Ortszeit ist durch das Durchwandern der Extrema durch die vertikalen 24-Std-Bezugslinien bei allen Variablen erkennbar.

Abb. 6 enthält die in Abb. 5 nicht gezeigte Periodik der Temperatur. Dabei entsprechen 360° in den oberen Quadranten 24,0 Std, in den unteren 26,1 Std. Die Datenwolken rechts oben und links unten machen eine 26-Std-Komponente während der Synchronisation und eine 24-Std-Komponente während der Isolation unwahrscheinlich. Die beiden anderen Darstellungen lassen die circadianperiodischen Veränderungen erkennen. Tagesperiodische Verläufe mit Plateau oder einem Bigeminus, wie hier bei dem Temperaturverlauf in Synchronisation, wurden bereits mehrfach bei verschiedenen Funktionen gefunden (3, 6, 8, 27, 66). Eine autonome Periodik für Katecholamine (vgl. Abb. 5) ist bisher nicht beschrieben worden (49, 50).

Abb. 7 zeigt als Ergebnis einer Periodenanalyse nach der Methode der 'Kleinst-Quadrat-Spektren' (36, 38, 40, 73) für A und NA eine Spontanperiode von ca. 26,3 Std. Das entspricht nahezu dem τ von 26,1 Std. Die Spontanfrequenzen der anderen Messgrößen sind in Abb. 8 graphisch durch den Verlauf der Maxima während des gesamten Versuches erkennbar. Aus Gründen der besseren Übersicht sind nicht alle 6 Variablen in einem Aktogramm eingezeichnet, sondern in 2 Bildern untereinander dargestellt. Die Periodendauern, gemessen als Abstand aufeinanderfolgender

Maxima betragen in Isolation $26,13 \pm 2,62$ Std für die Temperatur, $26,19 \pm 2,69$ Std beim Urinvolumen, $26,28 \pm 5,51$ Std beim A, $26,33 \pm 6,72$ Std beim NA, $26,28 \pm 3,60$ Std bei den 17-OHCS und $25,98 \pm 5,39$ Std bei den 17-KS.

Die relativ gute Übereinstimmung der Perioden spricht für interne Synchronisation (4, 5, 13, 15, 81, 82) der einzelnen Funktionen auch in zeitgeberloser Umwelt. Die annähernd synchronen Phasenverschiebungen gegen die Ortszeit sind auch in Abb. 9, einem ebenfalls mit der Methode der Kleinst-Quadrat-Spektren (38, 73) gewonnenen Computerplot zu erkennen. Dabei werden aus einem Intervall von 120 Std durch Angleichung einer harmonischen Schwingung mit einer Periode von 24,0 Std, die nach dem Kleinst-Quadrat-Verfahren ermittelten Akrophasen (35, 37, 38, 39, 41, 42) verwertet. Jeder eingezeichnete Punkt repräsentiert eine solche Akrophase und wird durch die kontinuierliche Verschiebung des 120-Std-Intervalls um jeweils 12 Std gewonnen (38). Beginn, Ende und somit der Gesamtbetrag der Phasenverschiebung sind dabei nicht exakt bestimmbar, da in diesen Phasen in dem 120-Stunden-Intervall mit wechselnden Anteilen Messpunkte aus der Synchronisations- und Isolationsphase enthalten sind.

Wie bereits bei den Aktogrammen und in Abb. 8 gezeigt, verschieben sich die Phasen gegen die Ortszeit etwa parallel über 360° .

Durch die ständige Wanderung der Maxima auf spätere Tageszeiten haben sich die Rhythmen bereits nach 14 Tagen in Isolation um einen vollen Tag verschoben. Dabei scheinen sich aber die Phasenwinkeldifferenzen zwischen den Variablen und der Aktivitätsperiodik bzw. zwischen den einzelnen Variablen untereinander zu ändern. Durch einen Vergleich der circadianen Periodizitäten in Synchronisation und in Isolation lässt sich das klar herausarbeiten.

Für Abb. 10 sind in einem Überblick die tagesperiodischen Schwankungen zunächst bei Synchronisation dargestellt. Bei der Abszisseneinteilung ist die circadiane Periode in Winkelgrade eingeteilt, bei den Ordinatenskalen ist für die Katecholamine und die Steroide jeweils der gleiche Maßstab gewählt. Alle Funktionen zeigen einen periodischen, zum Teil phasen-synchronen Verlauf mit niedrigeren Werten in der Ruhezeit und mit Maximalwerten während der Aktivitätszeit; die Maxima liegen für das Volumen bei 150° , für die Temperatur bei 180° , für die Katecholamine bei 210° und für die Steroide bei 90° , jeweils bezogen auf den Aktivitätsbeginn. Die Mitte der Aktivitätszeit liegt bei 121° in Synchronisation und 122° in Isolation. Mit Ausnahme der Steroide liegen also alle Maxima in der 2. Hälfte der Aktivitätszeit, und die Variablen stehen untereinander in bestimmten Phasenbeziehungen (7, 12, 17, 19, 50).

Unter konstanten Bedingungen, also ohne täglichen korrigierenden Eingriff eines Zeitgebers, streben die einzelnen Funktionen eine neue Phasenbeziehung an, die sich von der in sozialer Syn-

chronisation in charakteristischer Weise unterscheidet.

Abb. 11 demonstriert die gleichen Funktionen (in gleicher Anordnung und bei gleichem Maßstab) bei Isolation. Der Überblick lässt erkennen, dass sich die Schwingungsbreiten nicht merklich verändert haben, die durchschnittlichen Ausscheidungen pro Stunde sind auch nahezu unverändert. Geändert haben sich die Kurvenformen, erkennbar insbesondere an der Vorverlagerung der Maxima in Richtung Aktivitätsbeginn (12, 50). Die Extrema rücken auseinander, der Bigeminus bei der Temperatur ist nur noch angedeutet, beim NA nicht mehr erkennbar. Diese Veränderungen zeigen sich noch deutlicher im direkten Vergleich.

In Abb. 12 haben sich Abszisseneinteilung und Reihenfolge der Variablen nicht geändert. Die Ordinate zeigt aber keine Absolutwerte mehr, sondern ist eine Prozentskala, auf der 0 % dem arithmetischen Mittel aller für die jeweilige Funktion in einem bestimmten Versuchsabschnitt gemessenen Werte entspricht. Die für die einzelnen Klassen repräsentativen Werte sind in entsprechender prozentualer Abweichung dargestellt, und zwar für Synchronisation gestrichelt, für Isolation ausgezogen.

Bei Isolation sind die Maxima aller Funktionen (mit Ausnahme des Volumens) und zum Teil auch die Minima (Volumen, Temperatur, 17-OHCS) nach vorne verschoben. Diese Vorverlagerung ist für die Maxima der einzelnen Funktionen verschieden groß;

sie beträgt 180° bei den Katecholaminen, 90° bei der Temperatur und 60° bei den Steroiden. Dadurch ändern sich nicht nur die Beziehungen zum Aktivitätsbeginn, sondern auch zwischen den einzelnen Variablen (12, 15, 50).

Abb.13 veranschaulicht diese Änderungen der Phasenwinkeldifferenzen der Maxima bei Synchronisation und bei Isolation. Das Volumen ist bei dieser Darstellung nicht berücksichtigt. Am deutlichsten sind die Veränderungen der internen Phasenwinkeldifferenz bei den Hormonkataboliten. Der Abstand zwischen den Maxima der Steroide und Katecholamine beträgt 120° in Synchronisation und ist in Isolation aufgehoben. Das Maximum der Temperatur liegt bei Synchronisation 90° hinter dem der Steroide bzw. 30° vor dem der Katecholamine, bei Isolation 60° hinter dem gemeinsamen Phasenpunkt der Maxima der Nebennierenvariablen. Bezogen auf die Aktivitäts-Mitte (rechte Ordinate), wechselt die Phasenwinkel-Differenz von positiven oder schwach negativen Werten in Synchronisation zu ausschliesslich negativen Werten in Isolation.

Die beiden Phasenkarten ⁽³⁴⁾ in Abb.14 fassen graphisch die Vorverlagerung der Extremwerte und die dadurch bedingten Änderungen der Kurvenform mit steilerem Anstieg zum Maximum in Isolation zusammen. Insgesamt nähern sich die Funktionen im autonomen System stärker einer harmonischen Schwingung an.

c) Einfluss sozialer Reize

Neben den bisher beschriebenen endogenen Veränderungen der Phasenwinkeldifferenzen und den daraus resultierenden

Formveränderungen der circadianen Perioden bleibt noch zu untersuchen, ob eine zusätzliche Beeinflussung durch exogene Faktoren nachweisbar ist. Da die Nebennierentätigkeit, insbesondere die der Katecholamine, als empfindlicher Indikator für Änderungen der Umweltbedingungen angesehen werden kann, ist zu vermuten, dass die unterschiedlichen circadianperiodischen Verläufe bei Synchronisation zum Teil durch exogene Modifikation der endogenen Periodik bedingt sind.

Die circadianen Rhythmen von A und NA (Abb. 15) verlaufen während der ersten vier Perioden-Klassen bei Synchronisation und bei Isolation Überwiegend phasensynchron. Erst in der fünften Klasse der bei Synchronisation gemessenen Werte ergeben sich deutliche Unterschiede. Ab der sechsten Klasse sind die Verläufe wieder annähernd parallel. Die Daten der ersten vier Klassen bei Synchronisation sind während Routinearbeiten im Labor, die der fünften Klasse während der abendlichen Freizeit mit kurzen Ausflügen, Besichtigungen, Kino- und Konzertbesuchen gewonnen. Die in dieser Zeit stark erhöhte Reizaufnahme bedingt die abrupte Erhöhung und maskiert möglicherweise die tatsächliche Lage des Maximums. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass als Folge einer Party extrem hohe Ausscheidungswerte gemessen wurden: 1,99 $\mu\text{g/h}$ beim A, 2,60 $\mu\text{g/h}$ beim NA und 0,69 mg/h bei den 17-OHCS. Die 17-KS-Ausscheidung war mit 0,43 mg/h dabei nicht erhöht. Beim Volumen zeigte sich mit 85 ml/h die Erhöhung erst am nächsten Morgen. Diese Messwerte sind in den bisherigen Mittelwerten nicht berücksichtigt worden. Zum Vergleich: Die durchschnitt-

liche Ausscheidung während der Synchronisation betrug ohne die 'Partywerte' $0,28 \pm 0,15 \mu\text{g/h}$ beim A, $0,92 \pm 0,31 \mu\text{g/h}$ beim NA, $0,36 \pm 0,13 \text{ mg/h}$ bei den 17-OHCS und $0,48 \pm 0,12 \text{ mg/h}$ bei den 17-KS.

Gehen nun die erhöhten Messwerte mit in die Berechnung der fünften Klasse ein, verändert sich der Maximalwert nochmals deutlich. In Abb. 15 wird dieser 'Party-Effekt' durch die schraffierten Flächen veranschaulicht. Die prozentuale Erhöhung ist mit 42 % beim A am grössten. Für NA beträgt sie noch ca. 20 %, für die 17-OHCS 9 %, bei den 17-KS ergibt sich dagegen eine minimale, bei der Ordinateneinteilung der Darstellung nicht erkennbare Erniedrigung.

Es erhebt sich weiterhin die Frage, ob die Milieuveränderungen während des Experiments Schwankungen der Schwingungsbreite oder des Gleichwertes (77, 78, 79) (mittlere Ausscheidung/ 24 Std) der einzelnen Variablen verursacht haben und die Nebennierenhormone dafür als Stressindikatoren (21,25,29,31, 52,53,54,55,57,68,69) verwendbar sind. Dabei werden die Extremwerte (Party) nicht mehr berücksichtigt. Nennenswerte Veränderungen der Schwingungsbreite der einzelnen Variablen sind durch Abb. 9 und 10 bereits ausgeschlossen worden. Es könnte aber die mittlere Ausscheidung während der einzelnen Versuchs-Phasen diesbezügliche Aussagen zulassen. Eine Beeinflussung der während der Vorperiode gewonnenen Ausgangswerte im Sinne des 'anticipation-stress' (31) müsste zu erhöhten Ausscheidungen der Katecholamine führen. Die durchschnittliche Ausscheidung während der Vorperiode unter-

scheidet sich mit einer Differenz von nur $0,04 \mu\text{g/h}$ beim A und $0,02 \mu\text{g/h}$ beim NA nicht merklich von der der Nachperiode. Die mittlere Ausscheidung in der Vorperiode beträgt für A $0,30 \pm 0,16 \mu\text{g/h}$ in der Nachperiode $0,26 \pm 0,13$, für NA $0,91 \pm 0,38$ bzw. $0,89 \pm 0,30 \mu\text{g/h}$, für die 17-OHCS $0,40 \pm 0,12$ bzw. $0,31 \pm 0,11 \text{ mg/h}$, für die 17-KS $0,52 \pm 0,13$ bzw. $0,44 \pm 0,09 \text{ mg/h}$. Eine ganz geringgradige Tonisierung des vegetativen Systems vor Isolationsbeginn ist damit nicht sicher auszuschliessen. Zudem muss ergänzt werden, dass die Versuchsperson bereits an früheren Isolationsexperimenten teilgenommen hat.

Abb. 16 fasst die mittlere Ausscheidung der Urinvariablen/Stunde während der einzelnen Versuchsabschnitte zusammen. Die Abszisse gliedert die Gesamtdauer in Tage, die Vertikallinien begrenzen die Versuchsabschnitte, bei denen auch die Einschwing- und die Resynchronisationsphase berücksichtigt sind. Die Ordinaten-einteilungen sind für die Katecholamine und Steroide jeweils in gleichem Maßstab gewählt. Vom Volumen abgesehen unterscheiden sich die Ausscheidungswerte bei Synchronisation und im stationären Zustand bei Isolation nicht merklich. Die erhöhten Harnmengen bei Isolation sind möglicherweise auf die grössere Flüssigkeitszufuhr wegen der geringeren Luftfeuchtigkeit im Versuchsraum erklärbar. Möglichenfalls hat die Versuchsperson auch zur Unterbrechung der Monotonie mehr getrunken.

Relativ geringfügige Veränderungen zeigen sich während der Einschwingphase, die bei den Katecholaminen erstaunlicherweise gegenläufig sind.

Die deutlichsten Veränderungen der mittleren Ausscheidungs-
raten ergeben sich während der Resynchronisation. Bei den
Katecholaminen ist eine deutliche Erhöhung der Ausscheidung
erkennbar, die analog zum 'Party-Effekt' beim A deutlicher
ausgeprägt ist als beim NA.

Wahrscheinlich führt die abrupt erhöhte Reizaufnahme, ins-
besondere die Konfrontation mit sozialen Reizen, bei
-Isolationsende zu der erhöhten Katecholaminausscheidung. Die
Steroide zeigen keine klaren Veränderungen, das Harnvolumen
eine deutliche Verminderung.

Übereinstimmend erreichen alle Funktionen bereits nach zwei-
einhalb Tagen wieder die für die soziale Synchronisation
repräsentativen Werte.

Über die Resynchronisationsdauer (4, 10, 20, 36, 44) der Akro-
phasen können wegen der zu geringen Messwertfolge keine
exakten Aussagen gemacht werden. Der grobe Verlauf ist be-
reits in Abb. 8 demonstriert worden.

4. Diskussion

Im vorliegenden Versuch sind circadianperiodische Fluktuationen
für die Urinausscheidung der Nebennierenmark- und Nebennieren-
rindenhormone, das Harnvolumen und die Sublingualtemperatur
beschrieben worden. Die gemessenen Katecholamine und Steroide
dürfen, da keine Gesundheitsschäden, insbesondere keine
Funktionseinschränkungen von Niere und Leber bei der Ver-

suchsperson vorliegen, als repräsentativ für die Aktivität der Nebenniere und des sympathischen Nervensystems angesehen werden (60).

Die Bestimmung der Katecholamine im Urin hat sich als sehr nützlich erwiesen, bei dem Versuch, die sympatho-adrenale Aktivität des Organismus zu messen. Die Urinausscheidung ist genügend hoch mit der Freisetzung im Körper korreliert, um als Maßstab für die sekretorische Aktivität gelten zu können (24, 25, 31, 54, 55). Von besonderer Bedeutung ist, dass die im Urin ausgeschiedene Menge des Adrenalin als Maßstab für die Aktivität des Nebennierenmarks, die der NA als Maßstab für das sympathische Nervensystem dienen (25, 26). Dadurch erlangt man bei quantitativer Analyse beider Amine im Urin Information über die relative Aktivität beider Systeme.

Grundlage der Nebennierenrindenfunktionsprüfungen sind die Hormonsteroidoide in Serum oder Urin. Im Urin werden nicht die physiologisch aktiven Hormone selbst, sondern ihre Metaboliten bestimmt. Der Urinspiegel ist in der entsprechenden hormonalen Aktivität proportional, wenn Nieren und Leber normal funktionieren. Die 17-KS sind dabei Harn-Kataboliten aller Adreno- und einiger Glukokortikosteroide, die 17-OHCS hauptsächlich des Cortisons und Hydrocortikosterons (60, 61).

Die hier beschriebenen Abweichungen des Periodenmittels aller untersuchten Funktionen in Isolation um ca. 2 Std gegenüber der 24 Std-Periodik der Aussenwelt, bestätigen erneut den

endogenen Ursprung der circadianen Periodik (1, 3, 4, 5, 16, 17). Die Übereinstimmung der Veränderungen der Aktivitäts-Ruhe-Periodik mit den bisherigen bekannten Gesetzmässigkeiten und der Nachweis interner Synchronisation auch in zeitgeberloser Umwelt des Experiments, lassen vermuten, dass die Versuchsergebnisse in gewissem Umfang über die Individualität hinaus allgemeinere Gültigkeit besitzen. Ein weiterer Literaturvergleich mit bisher publizierten circadianperiodischen Veränderungen dieser Variablen stützt die Annahme.

Über den Tagesgang der Katecholamine ist bereits verschiedentlich mit biologischen und chemischen Methoden gearbeitet worden (11, 24, 27, 49, 50). Nahezu alle Publikationen stammen aber von Hybridproben. Über Longitudinalversuche und über Spontanperiodizitäten wurde bisher nichts berichtet. Elmadjian macht bei seinen Studien über die Ausscheidung und den Metabolismus von A und NA im Menschen nebenbei eine kleine Studie über den Tagesgang bei gesunden Versuchspersonen. Urine wurden gesammelt von ca. 22 Uhr bis 6.30 Uhr zur Bestimmung der Nachtausscheidung ($1,2 \pm 0,12 \mu\text{g/h NA}$; $0,02 \pm 0,002 \mu\text{g/h A}$) und von 6.30 Uhr bis Mittag ($2,9 \pm 0,40 \mu\text{g/h NA}$; $0,4 \pm 0,10 \mu\text{g/h A}$).

Alle Versuchspersonen nahmen wie gewohnt ihr Frühstück ein und gingen ihren normalen Beschäftigungen nach (Laborarbeit). Sechs weitere Versuchspersonen, Ärzte und Laborpersonal, sammelten 3 Urinproben während eines Tages, die erste für die Schlafperiode ($1,2 \pm 0,14 \mu\text{g/h NA}$; $0,02 \pm 0,01 \mu\text{g/h A}$), die

zweite vom Erwachen ca. 10 Uhr ($2,3 \pm 0,49 \mu\text{g/h NA}$; $0,10 \pm 0,02 \mu\text{g/h A}$), die dritte von 10 Uhr bis zum Zubettgehen ($2,4 \pm 0,60 \mu\text{g/h NA}$; $0,21 \pm 0,07 \mu\text{g/h A}$). Es zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Adrenalin- und Noradrenalin-Ausscheidung während des Morgens und Tages, verglichen mit der Nachtausscheidung. Der prozentuale Anstieg war für A höher als für NA. Die Analysen wurden mit einem biologischen Verfahren modifiziert nach Gaddum und Lembeck durchgeführt. Kärki ⁽⁴⁸⁾ fand bei insgesamt 8 Versuchspersonen bei jeweils einem Nacht- und Tagesurin über drei bis sechs Tage ähnliche Ergebnisse. Die NA-Ausscheidung war um 50 bis 300 % tagsüber höher. Von Euler et al. ⁽²⁷⁾ beschrieben ebenfalls die Erhöhung der Adrenalin- und Noradrenalinwerte während des Tages. In einer umfassenderen Studie wurden totale Katecholamine (freie und gebundene) von 15 Probanden bestimmt. Die Nachtperiode reichte von 23 Uhr bis 8 Uhr. Der Tagesgang wurde in 3-Std-Intervallen ermittelt. Wie zu erwarten, waren die NA-Werte zu allen Zeiten wesentlich höher als die des A. Die Nachtausscheidung betrug im allgemeinen weniger als die Hälfte der Tagesausscheidungen. Die Unterschiede zwischen Nacht- und Tagesausscheidungen waren signifikant, die zwischen Tagesmiktionen allerdings nicht. Die Bestimmung der totalen Katecholamine (freie und gebundene) ergab bei erhöhter Ausscheidung einen ganz ähnlichen Verlauf. Die durchschnittlichen Werte der freien Katecholamine betrugen bei allen 14 Personen $27 \mu\text{g/24 h}$.

(Streuung 15-50) für NA und 4,3 µg/24 h (Streuung 1,6-8,0) für A.

Die durchschnittliche nächtliche Adrenalin-Ausscheidung war 1,2 ng/min (0,2-4,0) gegenüber 4,6 ng/min (0,8-14) am Tage, ($p < 0,001$). Die NA-Ausscheidung verhielt sich ähnlich: 9,8 ng/min (3-19) nachts und 23 ng/min (7,6-60) tagsüber.

1966 fand Levi ⁽⁵³⁾ eine Untersuchung physikalischer und mentaler Stress-Reaktionen an Soldaten in 3-Tage-Übungen (75 Std) unter kampfähnlichen Bedingungen bei 2 Gruppen mit jeweils 15 bzw. 16 Soldaten in 25 aufeinanderfolgenden 3-Std-Intervallen eine Ausscheidungskurve mit klar ausgeprägtem Tagesgang für A. Die Minima lagen kurz nach Mitternacht, die 3 mal grösseren Maxima am Nachmittag. Der Tagesgang der NA-Werte allerdings war schwächer ausgeprägt, die Maxima und Minima lagen abends bzw. in den Morgenstunden, und die Amplitudenschwankungen waren geringer. Der Unterschied zwischen diesen Befunden und den vorher erwähnten in Bezug auf Phasenlage und Amplitude, insbesondere der NA-Periodik, kann möglichenfalls auf externer Desynchronisation bei einem in diesem Experiment sicher sehr schwachen Zeitgeber beruhen.

Bei allen zitierten Vergleichen ist zu berücksichtigen, dass quantitative Hormonanalysen -das gilt ebenfalls bei der späteren Betrachtung der Steroide- selbst bei gleichem Alter und Geschlecht erheblichen physiologischen Schwankungen unterworfen sind. Je nach angewandter Methode variieren die Re-

sultate und exakte Vergleiche sind nur bei jeweils angegebenen Normwerten möglich (60). Konzentriert man sich aber mehr auf den tagesperiodischen Verlauf, so entsprechen die Befunde im allgemeinen den hier vorgelegten Ergebnissen. Die relativ späte Lage der Maxima der Katecholamine bei Synchronisation in diesem Experiment sind wohl Folge der spezifischen Versuchsbedingungen. Diese späte Phasenlage der Maxima der Katecholamine bei Synchronisation, der 'Party-Effekt', und die Ausscheidungserhöhung in der Resynchronisationsphase weisen auf eine exogene, besonders durch soziale Reize bedingte Modifikation der Circadianperiodik hin. Diese reizbedingte Variabilität der endogenen Periodik könnte die Lage der Extrema maskieren (vgl. Abb. 15). Da A und NA verschieden stark auf z. B. soziale Reize ansprechen, könnte unter entsprechenden Versuchsbedingungen der Adrenalin- und Norendrenalin-Quotient (45) deutlich von den Normwerten abweichen. Das muss verstärkt der Fall sein, wenn man diesen Quotienten nicht für die gesamte Tagesausscheidung, sondern für einzelne Messintervalle isoliert bestimmt.

Über den Tagesgang der Steroide (30,32,33,35,37,40,42,43,44, 47,59,63,64,65), und im Gegensatz zu den Katecholaminen, auch über deren Spontanfrequenz, wurde wiederholt berichtet (17,44,50,70,71,80). Migeon u. a. (59) verglichen die 17-OHCS-Ausscheidung im Plasma und im Urin bei gesunden Kontrollpersonen. Die Versuchspersonen sammelten in ca. 4-Std-Intervallen 3 Tage lang Urin. Sie hatten dieselbe Ruhezeit von

Mitternacht bis 8 Uhr. Bei dieser Studie konnte ebenfalls ein klarer Tagesgang der Serum- und Urin-17-OHCS demonstriert werden. Die Maxima im Serum lagen regelmässig in den späteren Schlafstunden, zwischen 5 und 8 Uhr, mit einer Häufung um 6 Uhr. Von 8 Uhr an zeigten die Werte einen stärkeren Abfall nach dem Maximum und anschliessend einen steten Abfall bis zum Minimum an. Die Urin-Ausscheidung zeigte den gleichen Tagesgang, allerdings um einige Stunden Verspätung phasenverschoben. Trotz dieser Zeitverschiebung geben die Urinwerte somit einen guten Anhalt für die Tätigkeit der Nebenniere. In einer ausführlichen Arbeit über niederfrequente Rhythmen mit kleinen Amplituden der 17-KS konnten Halberg et al. u. a. ebenfalls eine deutliche circadiane Periodik aufzeigen. Selbst als Stress-Indikatoren fanden die Steroide wiederholt Verwendung und besonders die 17-OHCS bewährten sich zur Indikation allgemeiner emotionaler Erregung.

U.S. von Euler et al. gingen 1959 ⁽²⁸⁾ der Frage nach, ob auch emotional wirkende Reize von relativ kurzer Dauer signifikante endokrine Reaktionen auszulösen vermögen. Als Stress-Induzierung dienten Filmausschnitte mit besonderen Grausamkeiten (Morde und Hinrichtungen, Foltern, Kämpfe, Tierquälereien), die von der schwedischen Filmzensur für öffentliche Spielfilme nicht freigegeben worden waren. Die Vorführung dauerte 1 Stunde. Um die Aktivität der Nebennierenrinde und des Nebennierenmarks zu erfassen, wurden bei 10 Versuchspersonen u. a. die Urinausscheidung der

17-KS, A und NA bestimmt. Die 17-KS zeigten einen leichten Anstieg während des Experiments. Da dies eine mässige Erhöhung der Rinden-Steroid-Ausscheidung nachzuweisen scheint, ist die Nebennierenrinde evtl. durch die relativ kurze Stress-Einwirkung aktiviert worden. Die Katecholamine zeigten in dem hier vorliegenden Experiment und in Übereinstimmung bereits zitierter Literatur klarere und signifikante Schwankungen.

Ähnlich wie bei den in diesem Experiment gefundenen Erhöhungen der Ausscheidungswerte in den ersten Tagen der Resynchronisationsphase nach Isolation, fand Mason ⁽⁵⁷⁾ bei Affen eine Abhängigkeit der Funktion der Nebennierenrinde -angezeigt durch die 17-OHCS Urinausscheidung- von der Unterbringung und dem Grad der Aktivität der Umgebung und folgerte daraus, dass tägliche Ereignisse der Umwelt durch eine bestimmte 'Tonisierung' des ZNS zu einer entsprechenden ACTH-Ausschüttung führen.

Die Affen waren in Käfigen in einem Labor untergebracht, und die 17-OHCS fielen über das Wochenende, wenn niemand in den Räumen tätig war, um ca. 30 % ab, um Montags mit Beginn des normalen Arbeitsbetriebes wieder anzusteigen. Licht, Temperatur und Fütterung wurden konstant gehalten, der einzige Unterschied war der Wechsel der Labortätigkeit, der anscheinend die relativen konstanten mittleren Ausscheidungswerte von 1,63 mg/24 h (Dienstag bis Freitag) während der Woche und den Abfall auf 1,17 mg/24 h über das Wochenende bedingten. Die Montagswerte lagen stets höher, bei 1,88 mg/24 h. Diese Schwankungen waren so konstant, dass Mason und seine Mit-

arbeiter für Kurzzeitversuche unter möglichst standardisierten Bedingungen das Wochenende und den Montag ausklammerten. Bei Tieren die in einzelnen und ruhigen Räumen gehalten wurden, betrug die 17-OHCS-Ausscheidung nur etwa die Hälfte im Vergleich mit den Versuchstieren im Labor.

Welch (74, 75) konnte bei in Gruppen und isoliert gehaltenen Mäusen in Abhängigkeit von der Populationsdichte und der Umweltstimuli eine Beeinflussung der biogenen Amine nachweisen.

Interessant sind auch die 17-OHCS-Ausscheidungen bei Besatzungsmitgliedern von B-52-Bombern während nahezu 23-stündiger non-stop Flüge und bei mehreren Gruppen von 5 bis 6 Soldaten kurz vor Beginn eines Experimentes mit Schlafentzug für 3-4 Tage (58).

Der Ausscheidungsverlauf in allen diesen Situationen lässt vermuten, dass der Grad der Nebennierenrindenaktivität die Einstellung jedes Individuums auf die durch die soziale Umwelt bedingten Stimuli widerspiegelt (58).

Für diesen Versuch lassen sich weder, wie z. B. Abb. 16 zeigt, bei den Steroiden noch bei den Katecholaminen deutliche Veränderungen der Ausscheidungsraten/Std während der Isolation erkennen. Da auch ein 'anticipation stress' (31) nicht nachweisbar ist, scheint weder vor noch während des Entzugs direkter sozialer Kontaktmöglichkeiten eine Belastung der Ver-

suchspersonen gegeben zu sein. Die deutliche Verminderung der Reizaufnahme hat andererseits aber auch keine besondere 'Entspannung' verursacht. Dies wäre eventuell durch erniedrigte Ausscheidungsraten der Katecholamine nachweisbar gewesen (52). Die 'Tonisierung' des sympathischen Nervensystems und der Nebennieren ist in der Synchronisations- und Isolationsphase etwa gleich stark. Bei fast allen in der bisherigen Literatur bekannten Untersuchungen mit Nebennierenhormonen oder deren Metaboliten waren wie bei diesem Experiment alle Variablen intern synchronisiert.

Der Literaturvergleich und die hier vorgelegten Daten lassen oft ein gleichsinniges Verhalten der Nebennierenmark- und der Nebennierenrindenvariablen erkennen. Die Steroide und Katecholamine sind aber untereinander stärker synchronisiert als die Nebennierenmarkvariablen im Vergleich mit den Nebennierenrindenvariablen. Gestützt wird diese Annahme in diesem Experiment durch die Veränderungen der Phasenwinkeldifferenzen, die Reaktionen beim 'Party-Effekt' und in der Resynchronisationsphase.

Dies spricht für die multi- und gruppenoscillatorische Hypothese (50). Die einzelnen Rhythmen sind wahrscheinlich verschiedenen Oszillatoren zugeordnet, untereinander aber auch in funktionellen Gruppen gekoppelt. Deswegen ändern sich die Phasenwinkeldifferenzen für die Steroide und Katecholamine zwar gleichsinnig, aber verschieden stark. Die Phasenbeziehungen zwischen Aktivität und vegetativer Periodik im autonomen System unterscheiden sich so in charakteristischer Weise von denen im synchronisierten System (15).

Zusammenfassung

1. Für die Aktivitäts- und Ruheperiodik, für die Urinausscheidung von Adrenalin, Noradrenalin, 17-Hydroxycorticosteroiden, 17-Ketosteroiden und für die Sublingualtemperatur werden deutliche circadianperiodische Veränderungen bei einer jungen männlichen Versuchsperson in Synchronisation und Isolation beschrieben.
2. Alle Variablen bleiben auch bei weitgehendem Ausschluss aller Zeitgeber in Isolation intern synchronisiert.
3. Die Phasenverschiebungen der Variablen bei Isolation um mehr als 24 Stunden gegen die Ortszeit beweisen das Vorliegen echter Spontanfrequenzen und erneut den endogenen Ursprung der circadianen Periodik.
4. Für die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin liegt der erste Nachweis einer von Zeitgebern unabhängigen Periodik vor.
5. Die Phasenbeziehungen zwischen Aktivität und vegetativer Periodik im autonomen System unterscheiden sich von denen des synchronisierten Systems. Die Phasenwinkel-differenzen ändern sich für alle Funktionen gleichsinnig, aber verschieden stark, durch Vorverlagerung der Maxima in Richtung Aktivitätsbeginn bei freilaufender Periodik. Dies spricht für die multi- und gruppenoscillatorische Hypothese.

6. Die Ausscheidungsraten der Katecholamine und Steroide während der Isolation geben keinen Hinweis auf 'Stress'.
7. Die abrupte Milieuveränderung, insbesondere die sozialen Reize, bei Isolationsende zeigen dagegen eine deutliche kurzzeitige Erhöhung der Katecholaminausscheidung, die beim Adrenalin grösser ist als beim Noradrenalin.
8. Bei allgemein erhöhtem Reizangebot und bei sozialen Kontakten (Party) während der Freizeit bei Synchronisation lässt sich die exogene Modifikation der Circadianperiodik durch erhöhte Katecholaminausscheidung ebenfalls nachweisen. Die Zunahme der Ausscheidungen des Adrenalins ist wiederum grösser als die des Noradrenalins; bei den 17-Hydroxycorticosteroiden ergibt sich eine geringgradige, bei den 17-Ketosteroiden keine Erhöhung. Diese reizbedingte Variabilität der endogenen Periodik kann unter Umständen die 'wahre' Lage der Maxima maskieren.

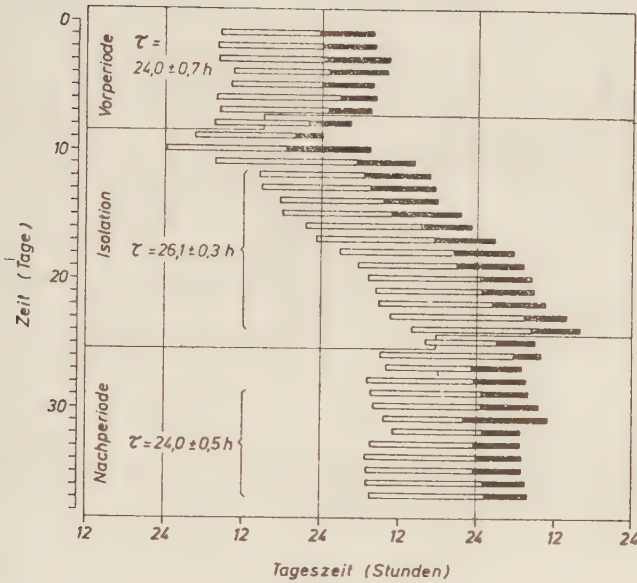


Abb. 1

Circadiane Periodik einer Versuchsperson vor, während und nach Isolation. Ordinate: Versuchszeit in Tagen; aufeinander folgende Perioden sind zeitgerecht untereinander dargestellt. Der ausgesparte Teil der Balken entspricht der Aktivitätszeit, der ausgezogene der Ruhezeit.

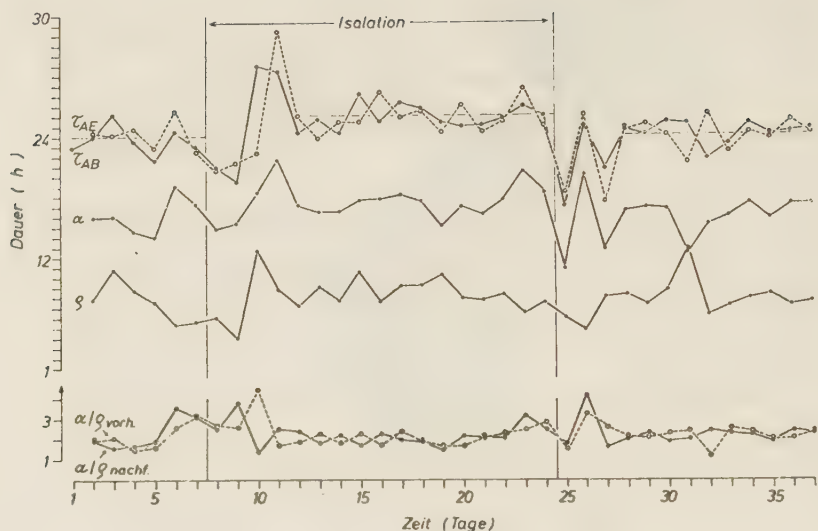


Abb. 2

Periode (τ), Aktivitätszeit (α), Ruhezeit (ρ)
 und $\alpha:\rho$ -Verhältnis (α/ρ) des ganzen Versuches. τ_{AB} :
 Periodendauer gemessen zwischen den Aktivitätsbeginnen;
 τ_{AE} : Periodendauer gemessen zwischen den Aktivitäts-
 enden. $\rho_{nachf.}$: die einer Aktivitätszeit nachfolgende,
 $\rho_{vorh.}$: die einer Aktivitätszeit vorhergehende Ruhe-
 zeit.

Ordinate oben: Dauer in Stunden α , ρ und τ ; unten:
 dimensionslos. Abszisse: Versuchszeit in Tagen. Vertikale
 Linien: Beginn und Ende der Isolation.

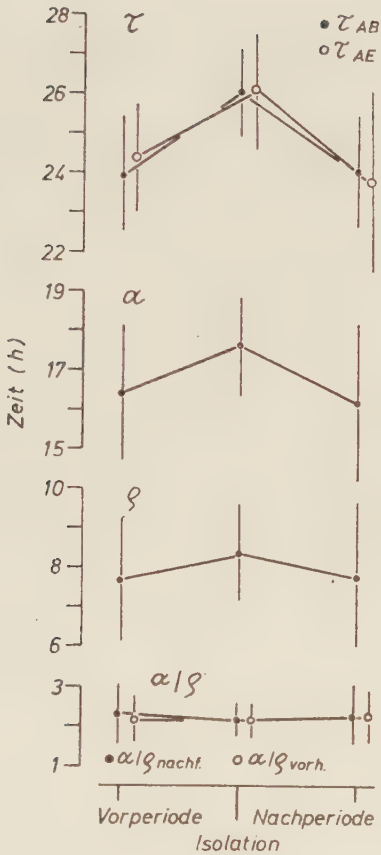


Abb. 3

Mittelwert und Standardabweichung der Periode T und der Periodenanteile α und β , sowie des α/β -Verhältnisses für die aufeinander folgenden Versuchsabschnitte (Abszisse).

Ordinate: Zeit in Stunden für α , β und T .

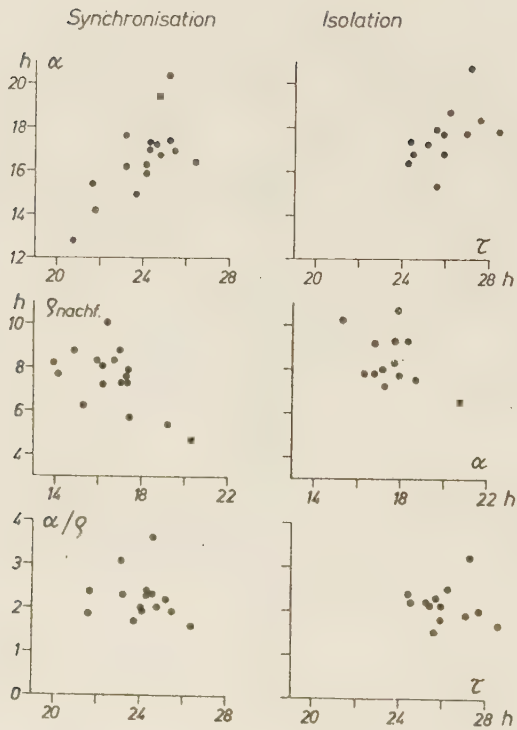


Abb. 4

α , $p_{nachf.}$ und α/p -Verhältnis als Funktion von τ bei Isolation und bei Synchronisation.

Ordinate und Abszisse: Zeit in Stunden.

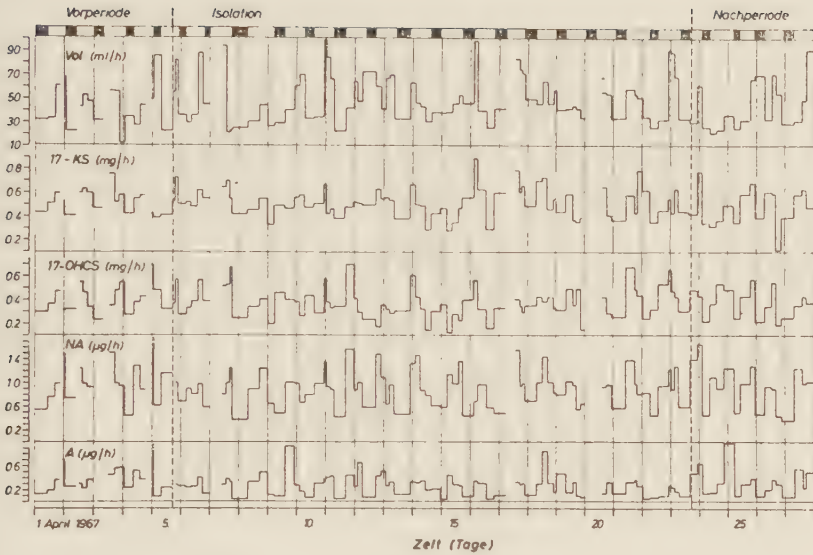


Abb. 5

Circadiane Periodik der Urinausscheidung (Volumen, 17-Hydroxy-
kortikosteroide, 17-Ketosteroide, Noradrenalin, Adrenalin)
und Aktivitäts- und Ruhezeitperiodik (heller Balken: Aktivi-
tätszeit; schwarzer Balken: Ruhezeit) bei Isolation und
einem Teil der Vor- und Nachperiode in Absolutwerten.

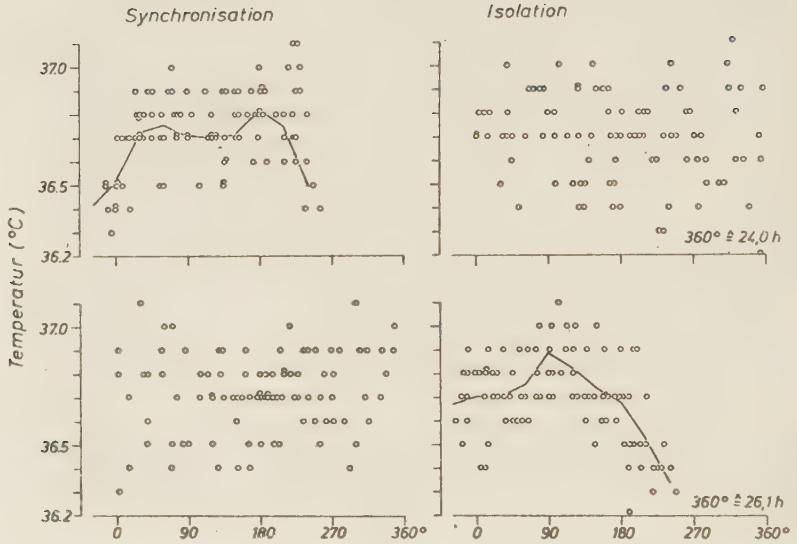


Abb. 6

Temperaturwerte bei Synchronisation und bei Isolation.

Ordinate: Temperatur in Grad Celsius.

Abszisse: Periode in Winkelgraden; 0°: Aktivitätsbeginn, 360°: Ende der Ruhezeit (volle Periode = 360°).

In den beiden oberen Quadranten entsprechen 24 Stunden, in den beiden unteren 25,1 Stunden 360°.

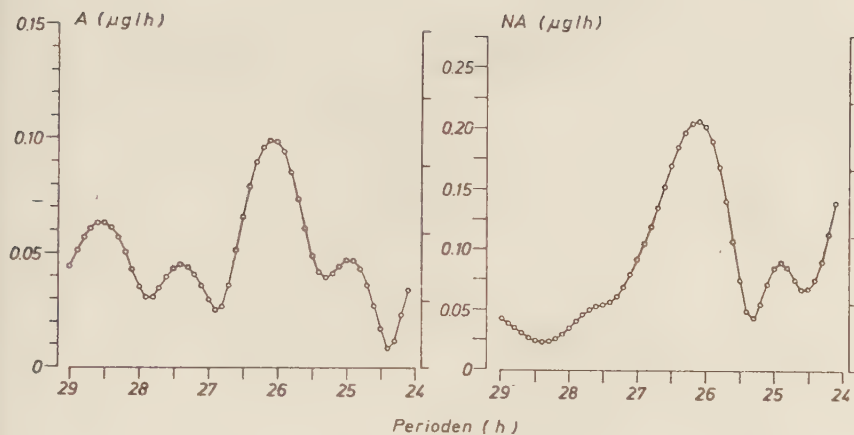


Abb. 7

Periodenanalyse der Urinausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin. Jeder dargestellte Messpunkt entspricht einer Amplitudenberechnung bei der korrespondierenden, auf der Abszisse angegebenen Periode.

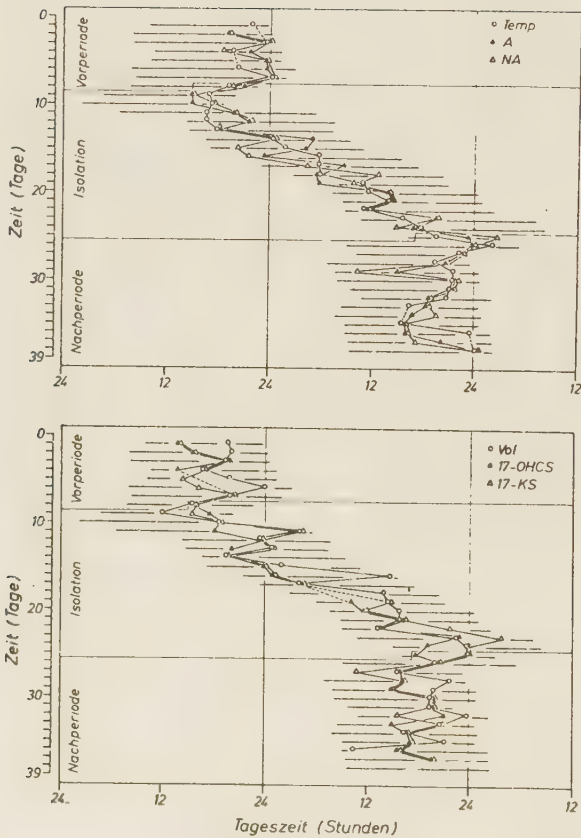


Abb. 8

Zeitliche Lage der Maxima von Temperatur, Adrenalin, Noradrenalin (obere Abbildung), Volumen, 17-Hydroxykortikosteroiden und 17-Ketosteroiden (untere Abbildung). Die während aufeinander folgenden Aktivitätszeiten gewonnenen Werte sind zeitgerecht untereinander dargestellt. Die waagerechten Balken entsprechen den Aktivitätszeiten.

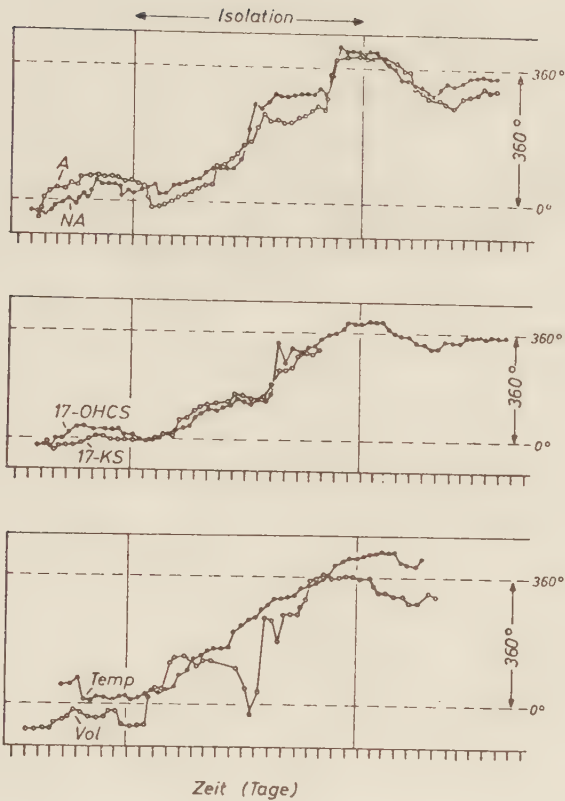


Abb. 9

Phasenverschiebung der Akrophasen von Adrenalin, Noradrenalin, 17-Hydroxykorticosteroiden, 17-Ketosteroiden, Temperatur und Volumen nach der Methode der Kleinst-Quadrat-Spektren durch Anpassung einer harmonischen 24-Stunden-Periode. Messintervall 120 Stunden, Verschiebung jeweils um 12 Stunden. Die ausgezogenen vertikalen Linien kennzeichnen Isolationsbeginn und -ende. Ordinate: Phase in Winkelgraden. Abszisse: Versuchsdauer in Tagen;

Synchronisation

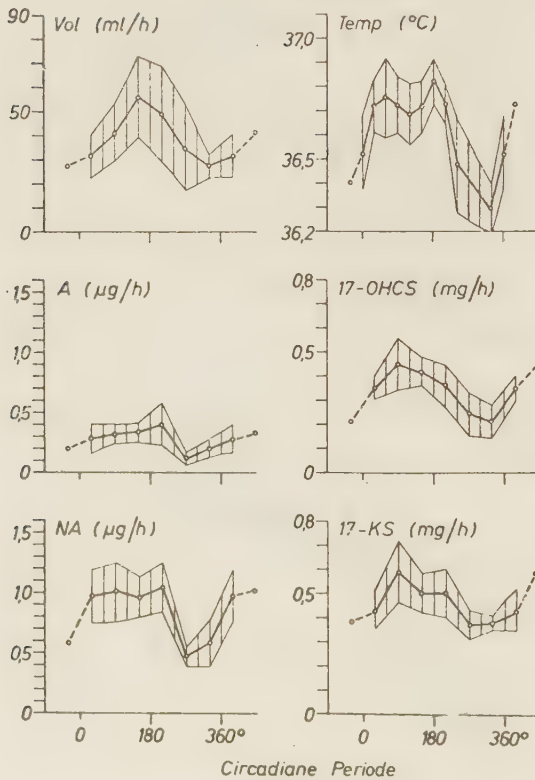


Abb. 10

Circadiane Periodik der Mittelwerte und der Standardabweichungen der 60°-Klassen (Volumen, Adrenalin, Noradrenalin, 17-Hydroxykortikosteroide, 17 Ketosteroide) und der 30°-Klassen (Temperatur) bei Synchronisation. Abszisse: Winkelgrade. 0° entspricht dem Aktivitätsbeginn, 360° dem Ende der Ruhezeit (volle Periode 360°).

Isolation

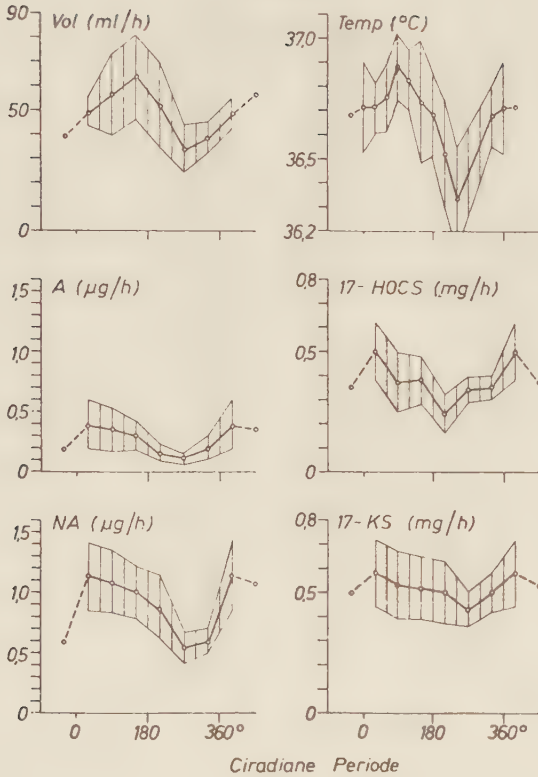


Abb. 11

Circadiane Periodik der Mittelklasse und der Standardabweichungen der 60°-Klassen (Volumen, Adrenalin, Noradrenalin, 17-Hydroxycortikosteroide, 17-Ketosteroide) und 30°-Klassen (Temperatur) bei Isolation. Abszisse: Winkelgrade. 0° entspricht dem Aktivitätsbeginn, 360° dem Ende der Ruhezeit (volle Periode 360°).

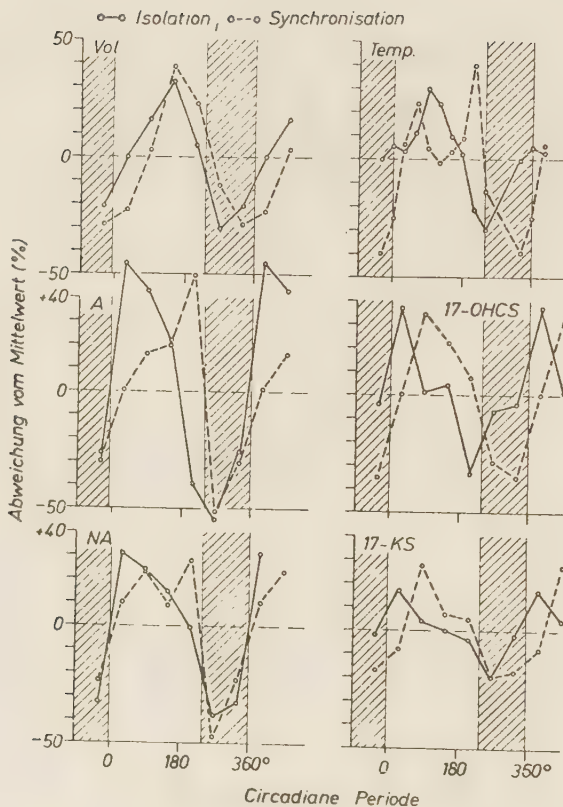


Abb. 12

Circadiane Periode von Volumen, Temperatur, Adrenalin, Noradrenalin, 17-Hydroxycorticosteroiden und 17-Ketosteroiden als Prozentabweichung vom Mittelwert ($\approx 0\%$) bei Synchronisation (gestrichelte Linie) und bei Isolation (ausgezogene Linie). Abszisse: Winkelgrade. 0° entspricht dem Aktivitätsbeginn, 360° dem Ende der Ruhezeit (volle Periode 360°).

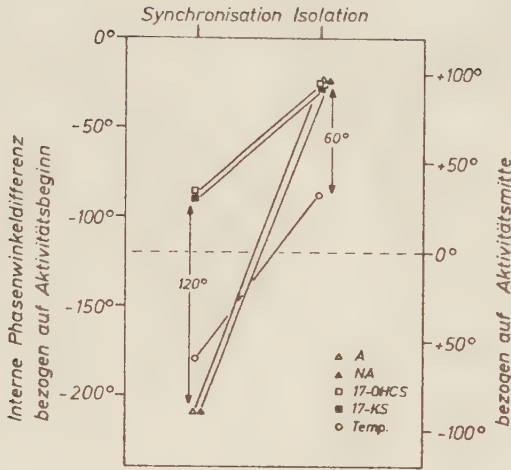


Abb. 13

Interne Phasenwinkel-Differenzen der Variablen bei Synchronisation (Messpunkte links) und Isolation (Messpunkte rechts) bezogen auf Aktivitätsbeginn (linke Ordinate) und Aktivitätszeitmitte (rechte Ordinate).

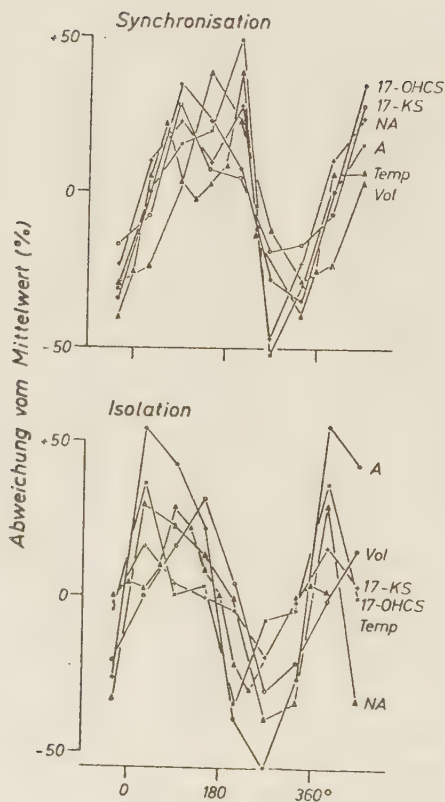


Abb. 14

Phasenkarten der Variablen bei Synchronisation (obere Abbildung) und bei Isolation (untere Abbildung). Ordinate: Prozentabweichung vom Mittelwert der vollen Periode. Abszisse: Winkelgrade, 0° entspricht dem Aktivitätsbeginn, 360° dem Ende der Ruhezeit (volle Periode = 360°).

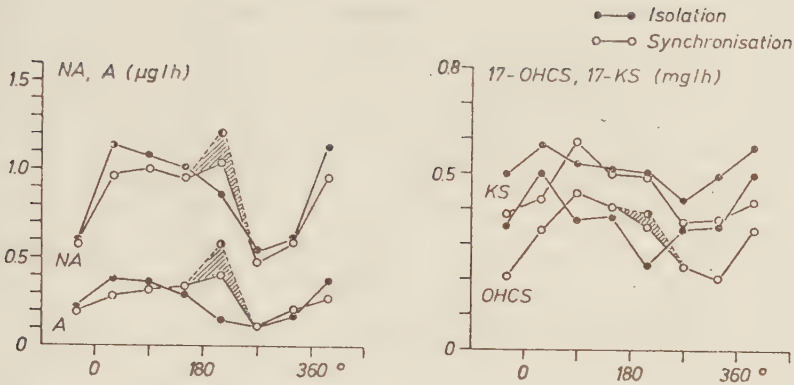


Abb. 15

Exogene Modifikation der circadianen Periode bei Synchronisation (offene Kreise) im Vergleich mit der Circadianperiode bei Isolation (ausgefüllte Kreise) in Absolutwerten. Die schraffierten Flächen veranschaulichen die zusätzliche Erhöhung der Maxima nach Einbeziehung der bei intensivem sozialen Kontakt (Party) gewonnenen Messwerte. Abszisse: Winkelgrade. 0° entspricht dem Aktivitätsbeginn, 360° dem Ende der Ruhezeit (volle Periode = 360°).

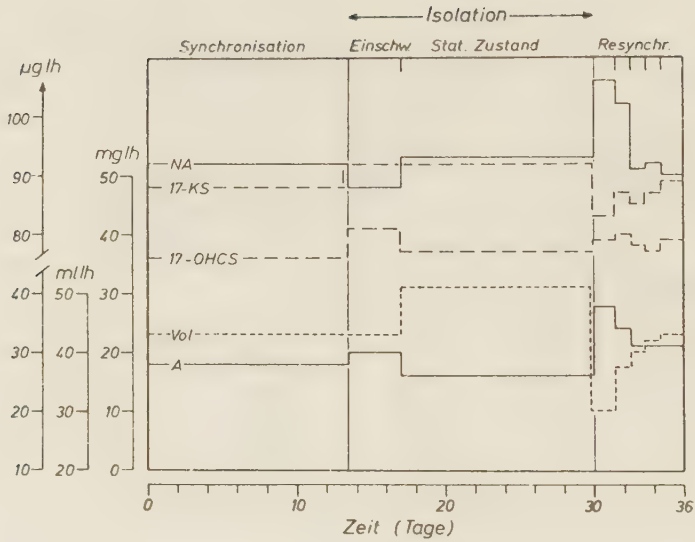


Abb. 16

Mittelwerte der Ausscheidungsraten pro Stunde der Variablen während der einzelnen Versuchsabschnitte. Die vertikalen Linien bezeichnen Isolationsbeginn und -ende. Die Dauer der Einschwingphase ist an der oberen Abszisse gekennzeichnet. Untere Abszisse: Versuchsdauer in Tagen.

Literatur

- 1) Aschoff, J.: Zeitliche Strukturen biologischer Vorgänge.
Nova Acta Leopoldina N.F. 21, 143: Das Zeitproblem
(Leipzig 1959).
- 2) Aschoff, J.: Exogenous and Endogenous Components in
Circadian Rhythms. Cold Spring Harb. Symp. Quant.
Biol. 25, 11-27 (1960).
- 3) Aschoff, J.: Spontane lokomotorische Aktivität. Handbuch
der Zool. 2 (4), 1-74, Berlin. De Gruyter (1962).
- 4) Aschoff, J.: Survival Value of Diurnal Rhythms. Symp.
Zool. Soc. Lond. 12, 79-98 (1964).
- 5) Aschoff, J.: Zeitliche Ordnung des Lebendigen. Naturwiss.
Rundschau 17, 43-49 (1964).
- 6) Aschoff, J.: Tagesperiodik licht- und dunkelaktiver Tiere.
Revue Suisse Zool. 71, 528-558 (1964).
- 7) Aschoff, J.: The Phase-Angle Difference in Circadian
Periodicity. Circadian Clocks. J. Aschoff (Ed.),
North-Holland Publ. Comp. Amsterdam 1965.
- 8) Aschoff, J.: Circadian Activity Pattern with two Peaks.
Ecology, 47, 657-662 (1966).
- 9) Aschoff, J.: Adaptive Cycles: Their Significance for
Defining Environmental Hazards. Int. J. Biometeor. 11,
255-278 (1967).
- 10) Aschoff, J.: Desynchronization and Resynchronization of
Human Circadian Rhythms. Aerospace Med. 40, 844-849
(1969).
- 11) Aschoff, J. et al.: Human Circadian Rhythms in Continuous
Darkness: Entrainment by Social Cues. Science 171,
213-215 (1971).
- 12) Aschoff, J., U. Giesecke und R. Wever: Phasenbeziehungen
zwischen den circadianen Perioden der Aktivität und
der Kerntemperatur beim Menschen. Pflügers Arch. 295,
173-183 (1967).

- 13) Aschoff, J., U. Gerecke und R. Wever: Desynchronization of human circadian rhythms. Jap. J. Physiol. 17, 450-457 (1967).
- 14) Aschoff, J., K. Klotter und R. Wever: Circadian Vocabulary. In: Circadian Clocks. J. Aschoff (Ed.). North-Holland Publ. Comp. Amsterdam 1965.
- 15) Aschoff, J., E. Pöppel und R. Wever: Circadiane Periodik des Menschen unter dem Einfluss von Licht-Dunkel-Wechseln unterschiedlicher Periode. Pflügers Arch. 306, 58-70 (1969).
- 16) Aschoff, J. und R. Wever: Biologische Rhythmen und Regelung. Bad Deynhauser Gespräche V, 1-15 (1961).
- 17) Aschoff, J. und R. Wever: Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber: Naturwissenschaften 49, 337-342 (1962).
- 18) Aschoff, J. und R. Wever: Aktivitätsmenge und α : β -Verhältnis als Messgrößen der Tagesperiodik. Z. vergl. Physiol. 46, 88-101 (1962).
- 19) Aschoff, J. und R. Wever: Über Phasenbeziehungen zwischen biologischer Tagesperiodik und Zeitgeberperiodik. Z. vergl. Physiol. 46, 115-128 (1962).
- 20) Aschoff, J. und R. Wever: Resynchronisation der Tagesperiodik von Vögeln nach Phasensprung des Zeitgebers. Z. vergl. Physiol. 46, 321-335 (1963).
- 21) Bliss, E.L., C.A. Gemzell, L. Levi und G. Stroem: Cortical and Medullary Adrenal Activity in Emotional Stress. Acta Endocrinol. 30, 567-573 (1959).
- 22) Cannon, W.: Bodily Changes in Hunger, Fear and Rage. D. Appleton & Comp., New York 1915.
- 23) Crout, M.: The Clinical and Laboratory Significance of Serotonin and Catecholamines in Bananas. New England J. Med. 261, 23-26 (1959)

- 24) Elmadjian, F.: Excretion and Metabolism of Adrenaline and Noradrenaline in Man. In: Molecules and Mental Health. Lippincott. F.A. Gibbs (Ed.)
- 25) Euler, U.S. von: Quantitation of Stress by Catecholamine Analysis. Clin. Pharmacol. & Therapeutics 5, 398-404 (1964).
- 26) Euler, U.S. von, C. Frankson und J. Hellström: Adrenaline and Noradrenaline Output in Urine after Unilateral and Bilateral Adrenal in Man. Acta Physiol. Scand. 31, 1-5 (1954).
- 27) Euler, U.S. von, S. Hellner-Bjorkman und J. Orwen: Diurnal Variation in the Excretion of Free and Conjugated Noradrenaline and Adrenaline in Urine from Healthy Subjects. Acta Physiol. Scand. 118, Suppl. (1955).
- 28) Euler, U.S. von und F. Lishajko: The Estimation of Catecholamines in Urine. Acta Physiol. Scand. 45, 122-132 (1959).
- 29) Euler, U.S. von und U. Lundberg: Effect of Flying on the Epinephrine Excretion in Air Force Personnel. J. Appl. Physiol. 6, 551-555 (1954).
- 30) Ghata, J., F. Halberg, A. Reinberg und M. Siffre: Rythmes circadiens désynchronisés du cycle social. Ann. Endocrinol. 30, 245 (1969).
- 31) Goodall Mc C. und M.C. Berman: Urinary Output of Adrenaline and Noradrenaline and Hydroxy-3-Methoxymandelic Acid following Centrifugation and Anticipation of Centrifugation. J. Clin. Invest. 39, 1533-1538 (1966).
- 32) Halberg, F.: Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity. J. Lancet 73, 20-31 (1953).
- 33) Halberg, F.: Physiologic 24-hr periodicity: general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 10, 225-296 (1959)

- 34) Halberg, F.: Temporal co-ordination of physiologic function.
Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 25, 289-310 (1960).
- 35) Halberg, F.: Organisms as circadian systems; temporal analysis
of their physiologic and pathologic response, including
injury and death. Symp. Med. Aspects of stress in the
Military Climate 1-37 (1964).
- 36) Halberg, F.: Some aspects of biological data analysis:
Longitudinal and transverse profiles of rhythms. In:
Circadian Clocks. J. Aschoff (Ed.), North-Holland Publ. &
Comp. Amsterdam, 14-22 (1965).
- 37) Halberg, F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry,
with special reference to emotional illness. Symp. Bel Air,
Genève 1967, 73-126, J. de Ajuriaguerra (Ed.).
- 38) Halberg, F.: Chronobiology. Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725 (1969).
- 39) Halberg, F.: Circadian System of Nonhuman Primates (Summary
of a Symposium in 1968 and some earlier Work). Bibl. Primat.
S. Karger Basel/New York, 9, 106-127 (1969).
- 40) Halberg, F., M. Engeli, G. Hamburger und D. Hillman: Spectral
resolution of low-frequency, small amplitude rhythms in
excreted 17-ketosteroids. Acta Endocrinol. Suppl. 103,
1-54 (1965).
- 41) Halberg, F. und C.J. Falliers: Variability of physiologic circadian
crests in groups of children studied 'transversely'. J.
Pediat. 68, 741-746 (1966).
- 42) Halberg, F. und H. Simpson: Circadian Acrophases of Human
17-Hydroxycorticosteroid Excretion referred to Mid-
sleep rather than Midnight. Human Biol. 39, 405-413 (1967)
- 43) Haus, E. und F. Halberg: Circadian phase diagrams of oral
temperature and urinary functions in a healthy man
studied 'longitudinally'. Acta endocrinol. 51, 215-223
(1966).
- 44) Haus, E., F. Halberg, W. Nelson und D. Hillman: Human circadian
system following intercontinental flight and in isolation.
Feder. Proc. 43, 224 (1968)

- 45) Hale, H.B.: Flying stress in relation to flying proficiency.
Aerospace Med. 36, 112-116 (1965).
- 46) Hoffmann, K.: Zum Einfluss der Zeitgeberstärke auf die
Phasenlage der Synchronisation circadianer Periodik.
Z. vergl. Physiol. 62, 93-110 (1969).
- 47) Ishihara, I. und Komori, Y.: Diurnal variations of urinary
excretion of corticosteroid in the agene. Ann. Rev.
Res. Inst. of Environmental Med. Nagoya Univ. 51-61
(1957).
- 48) Kärki, N.T.: The urinary excretion of Adrenaline and Nor-
adrenaline in different groups, its diurnal variation
and the effect of muscular work on it. Acta physiol.
Scand. 39, Suppl. 132 (1956).
- 49) Kriebel, J.: Circadiane Periodik der Catecholamine beim
Menschen. Naturwissenschaften 57, 500-501 (1970).
- 50) Kriebel, J.: Die Phasenbeziehungen zwischen den circa-
dianen Periodizitäten von Aktivität, Körper-
temperatur und Nebennierenhormonen beim Menschen
bei Isolation und bei Synchronisation. Pflügers
Arch. 319, R 123 (1970).
- 51) Leanderson, R. und L. Levi: Biochemical and behavioral
studies of psychotropic drugs during experimentally
induced emotional stress and during basal conditions.
Proc. I Int. Symp. on antidepressant drugs. Milano 1966.
- 52) Levi, L.: The urinary output of Adrenaline and Noradrenaline
during pleasant and unpleasant emotional states.
Psychosom. Med. 27, 80 (1965).
- 53) Levi, L.: Physical and mental stress reactions during experi-
mental conditions. Simulating combat. Särtryck Ur Förs-
varsmedicin 2, 3-8 (1966).
- 54) Levi, L.: Life stress and urinary excretion of Adrenaline and
Noradrenaline. W. Raab: Prevention of Ischemic Heart
Disease. C.C. Thomas Publ. Springfield, Illinois 1966.

- 55) Levi, L.: Sympatho-Adrenomedullary responses to emotional stimuli: Methodologic, Physiologic and Pathologic Considerations. In: An Introduction to Clinical Neuroendocrinology. E. Bajusz (Ed.), 78-105, (1967). S. Karger, Basel/New York.
- 56) Levi, L.: The effect of coffee on the function to the sympathoadrenomedullary system in man. Acta med. scand. 181, 431-438 (1967).
- 57) Mason, J.W.: Psychological influences on the pituitary-adrenal cortical system. Recent Progr. Hormone Res. 15 (1949).
- 58) Mason, J.W.: Hormones and metabolism-psychological influences on the pituitary-adrenal cortical system. Recent Progr. Hormone Res. 15; (1959). Academic Press, New York.
- 59) Migeon, C.J. et al.: The diurnal variation of plasma level and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night-workers and blind subjects. J. Clin. Endocrinol. 16 (1956)
- 60) Perrault, M., B. Clavel und J.-F. Colas-Belcour: Klinisch-endokrinologische Untersuchungsmethoden. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1963).
- 61) Peterson et al.: The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man. J. Clin. Invest. 34, 1779-1794 (1955).
- 62) Peterson, R. und C.E. Pierce: Methodology of urinary 17-ketosteroids lipids and the steroid hormones in clinical medicine. F.W. Sunderman (Ed.), Lippincott, Philadelphia, 158 (1960).
- 63) Pincus, E.: A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. J. Clin. Endocrinol. 3, 195, (1943).
- 64) Pincus, E., P. Romanoff und J.A. Carlo: The diurnal variations in the excretion of neutral reducing lipoids by man and its relation to the 17-ketosteroids rhythm. J. Clin. Endocrinol. 8, 221 (1948).

- 65) Reinberg, A.: Hours of changing responsiveness in relation to allergy and the circadian adrenal cycle. In: Circadian Clocks. J. Aschoff (Ed.), North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 214-218 (1965).
- 66) Rieger, P.: Die Verteilung der motorischen Aktivität in der circadianen Periodik des Menschen. Int. Z. angew. Physiol. 28, 332-343 (1970).
- 67) Robinson, R.L. und D.T. Watts: Automated trihydroxyindole procedure for the differential analysis of catecholamines. Clin. Chem. 11, 986 (1965).
- 68) Selye, H.: The physiology and pathology of exposure to stress. Acta Inc. Montreal (1950).
- 69) Selye, H.: The stress of life. McGraw Hill, New York (1956).
- 70) Siffre, M. et al.: L'isolement souterrain prolongé. Etude de deux sujets adultes sains avant, pendant et après cet isolement. Presse Medicale 915-919 (1966).
- 71) Schäfer, K.E. et al.: The effect of isolation in a constant environment on periodicity of physiological functions and performance levels. Aerospace Med. 38, 1002-1018 (1967).
- 72) Scharf, J.H.: Regulation des peripheren Stoffwechsels durch das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-System. In: Regelungsvorgänge in lebenden Wesen. Herausgeber H. Mittelstaedt. R. Oldenbourg Verlag, München (1961).
- 73) Stumpff, K.: Grundlagen und Methoden der Periodenforschung. Springer, Berlin (1937).
- 74) Welch, B.L.: Psychophysiological response to the mean level of environmental stimulation: A theory of environmental integration. Symp. Med. Aspects of Stress in the Military Climate Apr. 1964.
- 75) Welch, B.L. und A.S. Welch: Differential effect of chronic grouping and isolation on the metabolism of brain biogenic amines. Feder. Proc. 25, 2 (1966).

- 76) Westfall, T.C.: Tobacco alkaloids and the release of catecholamines. In: Tobacco alkaloids and related components. U.S. von Euler (Ed.), pp. 179. Pergamon Press, Oxford (1964).
- 77) Wever, R.: Zum Mechanismus der biologischen 24-Stunden-Periodik. Kybernetik 1, 139-154 (1962).
- 78) Wever, R.: Zum Mechanismus der biologischen 24-Stunden-Periodik II. Mitteilung. Der Einfluss des Gleichwertes auf die Eigenschaften selbsterregter Schwingungen. Kybernetik 1, 213-231 (1963).
- 79) Wever, R.: A mathematical model for the circadian rhythms. In: Circadian Clocks. J. Aschoff (Ed.), pp. 47-63. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam (1965).
- 80) Wever, R.: Über die Beeinflussung der circadianen Periodik des Menschen durch schwache elektromagnetische Felder. Z. vergl. Physiol. 56, 111-128 (1967).
- 81) Wever, R.: Mathematical models of circadian rhythms and their applicability to men. In: Cycles biologiques et psychiatrie. J. de Ajuriaguerra (Ed.), pp. 61-72. Paris 1968.
- 82) Wever, R.: Untersuchungen zur circadianen Periodik des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses schwacher elektrischer Wechselfelder. Forschungsber. W 69-31, Bundesmin. für wiss. Forschung (1969).

Herrn Prof. Dr. J. Aschoff und Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Wever
danke ich für Anregung, Kritik und Unterstützung dieser
Arbeit.

Herrn Prof. Dr. F. Halberg, Herrn Dr. W. Nelson und
Herrn R. B. Sothorn habe ich für Rat und Hilfe bei den
Hormonanalysen zu danken

Lebenslauf

Am 6. 1. 1939 wurde ich, Jürgen Kriebel, in Mährisch-Trübau geboren.

Nach sechsjähriger Volksschulzeit besuchte ich in Coburg die Oberrealschule und bestand 1960 die Reifeprüfung.

Nach vierjähriger Dienstzeit in der Luftwaffe studierte ich in Innsbruck, Heidelberg und München Medizin und beendete im Januar 1969 das Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching und in der 2. Medizinischen Klinik der Universität München.

Am 3. 8. 1970 begann meine Facharztausbildung an der Neurologischen Klinik der Universität Ulm.

Seit 1. 4. 1969 bin ich verheiratet.

